

НЕМИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ У ДРОЖЕЙ

Кафедра генетики и селекции ЛГУ

Всесоюзный научно-исследовательский институт
генетики промышленных микроорганизмов

Изучение генетических функций цитоплазмы у дрожжей в настоящее время сосредоточено на детализации физиологии митохондрий и состава митохондриального генома. Тем не менее обнаружен ряд других цитоплазматических детерминантов, не связанных с митохондриями. Эти детерминанты, по-видимому, участвуют в различных процессах, обеспечивающих жизнедеятельность дрожжевой клетки. В то время как митохондриальные мутации проявляются главным образом в виде дыхательной недостаточности или устойчивости к различным антибиотикам, мутации других экстрахромосомных факторов отличаются большим разнообразием проявления. Они влияют на антагонистическую активность дрожжевых клеток, активность различных ферментов, синтез белка и, возможно, на половую дифференцировку.

Функция

Синтез белка. Некоторые аллели цитоплазматического детерминанта $[psi]$, обнаруженного Коксом у *Saccharomyces cerevisiae* (Cox, 1965, 1971), модифицируют действие доминантных супер-супрессоров нонсенс-мутаций. Среди колоний двух штаммов, несущих доминантный супер-супрессор SUP_5 , подавляющий фенотипическое проявление окр-мутации $ade\ 2-1$ (Hawthorne, Mortimer, 1963; Hawthorne, 1969), были обнаружены клоны, у которых действие супрессора не проявлялось. Гаплоидное потомство, полученное при скрещивании таких клонов между собой, содержало в своем генотипе SUP_5 , действие которого проявлялось у всех гаплоидных сегрегантов. Результаты дальнейших скрещиваний соответствовали предположению, что проявление SUP_5 зависит от присутствия нехромосомного фактора $[psi]$. У штаммов $SUP_5\ [psi^+]$ супрессор активен, у штаммов $SUP_5\ [psi^-]$ его действие не проявляется.

Таким образом, ядерный ген SUP_5 действует как супрессор только в сочетании с фактором $[psi^+]$. Распределение детерминанта $[psi^+]$ среди потомства в различных скрещиваниях не зависит от распределения митохондриальных детерминантов (Young, Cox, 1972). Эти данные указывают на то, что $[psi]$ представляет собой цитоплазматическую частицу, не связанную с митохондриями.

Принято считать, что доминантная супер-супрессия у дрожжей обусловлена изменением тРНК, которая приобретает способность транслировать амбер- или окр-кодны (Bruepp, Jacobson, 1972). Если это предположение справедливо, то частицы $[psi]$ могут быть составной частью аппарата белкового синтеза или косвенно участвовать в регуляции синтеза белка.

Регуляция метаболизма азота. В мембранах дрожжей функционируют две глутаматдегидрогеназы. Один из ферментов - НАДФ-глутаматдегидрогеназа - осуществляет синтез глутамата, другой, кофактором которого является НАД, - деградацию глутамата. Известны две мутации, $ure2$ и $ure3$, влияющие на

активность обоих ферментов одновременно. Мутация *ure2* — полудоминантная аллель ядерного гена *ure*, не сцепленного со структурным геном НАДФ-глутаматдегидрогеназы. Мутация *ure3* приводит к модификации цитоплазматического детерминанта [*ure*], не сцепленного с митохондриальным геномом (Lacroute, 1971; Drillien, Lacroute, 1972). Проявление обеих мутаций одинаково. У мутантов *Ure* активность катаболического фермента в 20 раз выше, а анаболического — в 3–4 раза ниже, чем у штаммов дикого типа. Помимо изменения активности глутаматдегидрогеназ мутантам свойственно резкое возрастание активности уреидосукцинатпермеазы; однако синтез этого фермента не конститутивен и подавляется в присутствии высоких концентраций ионов аммония или глутаминовой кислоты. Активность общей пермеазы аминокислот также изменена и проявляется в присутствии избыточных концентраций аммония. Нарушение регуляции обеих пермеаз сопровождается изменениями внутриклеточного пула аминокислот: понижением содержания глутаминовой кислоты и повышением концентрации глутамина.

Все эти изменения говорят о том, что активность глутаматдегидрогеназ и пермеаз регулируется не только путем ингибирования конечным продуктом. Существует некий общий механизм регуляции катаболизма азота, на который воздействуют мутации *ure* (Drillien e.a., 1973).

Весьма интересен тот факт, что ядерная и цитоплазматическая мутации одинаково влияют на регуляцию азота, иными словами — на общий метаболический или генетический элемент контроля активности ферментов, осуществляющих катаболизм азота. Возможно, что действие этих мутаций проявляется на разных уровнях, хотя точкой его приложения является один и тот же регуляторный механизм. Существуют другие пары мутаций с одинаковым проявлением, одна из которых локализована в ядре, а другая — в цитоплазме. Одним из наиболее ярких примеров такого типа взаимодействия генетических детерминантов служат мутации резистентности к микамицину у *Saccharomyces cerevisiae*. Одна из этих мутаций ядерная, а другая локализована в митохондриальном геноме. Обе мутации приводят к изменению проницаемости митохондриальной мембраны, что сообщает дрожжевым клеткам неспецифическую резистентность к целому ряду функционально и структурно неродственных антибиотиков: микамицину, хлорамфениколу, олигомицину, линамицину, тетрациклину. Фенотипическое взаимодействие этих мутаций синергично. Штаммы, несущие обе мутации, устойчивы к значительно большим концентрациям антибиотиков, чем штаммы, в геноме которых содержится только одна из этих мутаций (Linnane e.a., 1973; Howell e.a., 1974).

Возможно, что сочетание ядерного и цитоплазматического контроля одной и той же функции является специфической особенностью регуляции активности ферментов в эукариотической клетке.

Генетический контроль гомоталлизма. Участие цитоплазматических частиц в генетической системе, контролирующей гомоталлизм, можно обсуждать не на основании экспериментальных данных о цитоплазматическом наследовании какого-либо из признаков, проявление которых обеспечивает активность различных генов, входящих в состав этой системы, а в связи с предполагаемой ролью частиц при взаимодействии этих генов.

Все гипотезы относительно числа и функции генов, контролирующих гомоталлизм, предполагают мутагенное действие генов гомоталлизма на локус типа спаривания (Oshima, Takano, 1971; 1972; Наумов, Толсторуков, 1973). По мнению Ошима, это действие должен осуществлять синтезируемый

или регулируемый генами гомоталлизма "контролирующий элемент", функция которого аналогична действию контролирующих элементов, постулированных для кукурузы (McClintock, 1956) или дрозофилы (Green, 1969). Последние предположительно способны прикрепляться к определенным участкам хромосомы и менять свое положение на хромосоме. Гены, функцию которых регулируют эти частицы, меняют или утрачивают активность в зависимости от того, прикреплен или не прикреплен к ним контролирующий элемент.

Полагают, что первичная структура локуса типа спаривания одинакова штаммов α и α . Этот локус является специфическим рецептором для контролирующих элементов. В зависимости от того, какой из двух возможных контролирующих элементов прикреплен к локусу типа спаривания, или от того, к какому участку локуса присоединен контролирующий элемент, этот локус может быть генетическим детерминантом типа спаривания α или обеспечивает фенотип α . Что является возможной причиной изменения функции локуса типа спаривания — свойства самого контролирующего элемента или место, куда он присоединяется, — остается неясным. В первом случае должны существовать два типа контролирующих элементов: для контроля фенотипа α и для контроля фенотипа α . Во втором случае необходимо наличие двух различных участков на хромосоме в пределах локуса типа спаривания, куда может прикрепляться контролирующий элемент.

Указанием на присутствие контрольного элемента могут служить данные о получении у гаплоидного гетероталлического штамма *S. cerevisiae* гомоталлического мутанта, у которого способность к спорообразованию стабильно наследовалась при вегетативном размножении, но утрачивалась в ходе мейоза. Различные клоны этого мутанта формировали аски с аскоспорами. Потомство аскоспор было гетероталлическим, с моногибридным расщеплением по типу спаривания $2\alpha : 2\alpha$ (Arnaud e.a., 1971). Можно предположить, что самодиплоидизация у мутанта произошла вследствие случайного изменения контрольного элемента или ошибочного присоединения его к локусу типа спаривания. Это изменение приводит к появлению клетки противоположного типа спаривания, которая копулирует с клеткой исходного типа. Возникшая диплоидная клетка размножается вегетативно. Мейотические сегреганты этих диплоидных клеток будут такими же, как и гаплоидное потомство от скрещивания двух гетероталлических штаммов противоположных типов спаривания.

Антагонистическая активность. При совместном выращивании различных дрожжей селективное преимущество какого-либо штамма может обеспечиваться более высокой скоростью роста или выделением веществ, подавляющих рост других штаммов (Третьякова и др., 1974; Нестерова, Соом, 1973). В последнем случае активным началом может быть специфический убивающий белок (Woods, Bevan, 1968). Способность продуцировать такой белок у сахаромисетов связана с присутствием в цитоплазме детерминантов $[k]$ (Somers, Bevan, 1969; Fink, Styles, 1972; Наумова, Наумов, 1973). Детерминанты $[k]$ сохраняются у цитоплазматических карликовых мутантов, полученных под действием бромистого этидия (Al-Aidroos e.a., 1973), и могут быть перенесены в другие штаммы сахаромисетов вместе с постмитохондриальной фракцией клеточного содержимого штаммов, обладающих убивающей активностью (Нестерова, 1974). Согласно этим данным частицы $[k]$ не связаны с митохондриями. В клетках дрожжей разного происхождения могут существовать различные детерминанты $[k]$.

Оксфордские генетические линии *S. cerevisiae* являются носителями $[k_1]$, а природные штаммы винных дрожжей — частиц $[k_2]$. Белки, продуцируемые $[k_1]$ и $[k_2]$, различаются по спектру убивающей активности (Наумов, Наумова, 1973; Наумов и др., 1973). Убивающий белок или фактор К нестабилен. Он быстро теряет активность при комнатной температуре и при pH выше или ниже 4,7. Молекулярный вес этого белка до сих пор не определен из-за способности его молекул агрегировать друг с другом и с другими белками (Woods, Bevan, 1968; Bussey, 1972).

Убивающий белок адсорбируется на специфических рецепторах клеточной оболочки сахаромикетов (Bussey, 1972). Клетка погибает вследствие координированного подавления синтеза белков и нуклеиновых кислот, а также выхода из клетки АТФ, глюкозы и других метаболитов. Возможно, что все эти события связаны с влиянием фактора К на проницаемость цитоплазматической мембраны (Bussey, Sherman, 1973).

Помимо способности продуцировать фактор К, присутствие $[k]$ придает клетке устойчивость к действию этого фактора. Причина устойчивости остается неясной. Вероятно, речь идет об изменении рецепторов клеточной оболочки, препятствующем присоединению к ней фактора К.

При мутационном изменении $[k]$ часть свойств этой частицы модифицируется или утрачивается. Так, например, были получены мутанты, выделяющие фактор К, но чувствительные к его действию при pH 4,7. Свойства этих мутантов детерминировались частицей $[k^s]$ (Vodkin e.a., 1974; Woods e.a., 1974). Такая частица, по-видимому, контролирует синтез фактора К, но не обеспечивает иммунитета к этому фактору. Некоторые мутанты этого типа продуцируют видоизмененный фактор К, который менее активен, чем фактор, выделяемый штаммами дикого типа, термостабилен и устойчив к колебаниям pH (Woods e.a., 1974).

При утрате способности контролировать синтез активного фактора К $[k]$ превращается в частицу $[n]$. Последняя сохраняет способность контролировать иммунитет клетки. Мутационный переход $[k] \rightarrow [n]$ — явление не редкое. Он происходит спонтанно и при действии ряда мутагенов (Bevan, Somers, 1969; Нестерова, Филатов, 1976; Wickner, 1974b). В отдельных случаях $[k]$ утрачивает обе функции и становится частицей $[s]$. Такая частица, размножаясь в цитоплазме, препятствует размножению $[k]$. Штаммы, содержащие $[s]$, неспособны убивать и чувствительны к действию фактора К.

В клетках дрожжей, содержащих $[k]$, $[n]$ или $[s]$, были обнаружены вирусоподобные частицы, напоминающие по своей форме и размерам вирусы плесеней. Присутствие этих вирусоподобных частиц связывают со специфической антагонистической активностью сахаромикетов (Bevan e.a., 1973).

Антагонистическая активность аспорогенных дрожжей, по-видимому, также зависит от присутствия в клетках вирусоподобных частиц. Культура *Candida tropicalis* H-30, содержащая вирусоподобные частицы, отличается от варианта, не содержащего этих частиц, замедленным ростом на различных средах, чувствительностью к повышенной температуре, осмотическому давлению, полиеновым антибиотикам, изменением морфологии колоний. Эти свойства наследовались при многократных пересевах и не были связаны с дыхательной недостаточностью (Нестерова, Соом, 1973, 1974). Аналогичные изменения морфологических и культуральных признаков отмечены у варианта MR дрожжей *S. albicans*. Считают, что этот вариант возник вследствие цитоплазматической мутации (Ireland, Sarachek, 1968; 1969). Сходство его признаков с признаками содержащего частицы варианта *S. tropicalis* может указывать на вирусную природу детерминанта, обеспечивающего фенотип MR.

Биосинтез митохондриальных мембран. Обнаружены два гена, ответственные за устойчивость к антибиотикам, подавляющим митохондриальные синтезы. Ген π контролирует резистентность к олигомицину, ген τ - множественную резистентность к антибиотикам и ингибиторам процессов дыхания, которая, по всей видимости, связана с состоянием митохондриальной оболочки. По критериям сегрегации в мейозе и сцепления с центромерами оба гена можно считать ядерными, однако устойчивость к олигомицину может утрачиваться спонтанно, а устойчивость, контролируемая геном τ , - при воздействии бромистого этидия. У штаммов, не содержащих митохондриальную ДНК, функция τ утрачена. Элиминация обоих признаков при вегетативном размножении указывает на существование цитоплазматического контроля. Факторы, осуществляющие этот контроль, не сцеплены с митохондриальным геномом, поскольку выщепление рассматриваемых признаков в митозе происходит независимо от выщепления признаков, контролируемых митохондриями. К сожалению, не имеется дополнительных сведений, позволяющих сделать выбор между представлениями об эписомном или о ядерно-цитоплазматическом контроле обоих типов резистентности. Примечателен факт, что утрата резистентности к олигомицину (функции π) сопровождается приобретением слабой устойчивости к вентурицидину (Ven). Новую устойчивость контролирует ядерный ген *ven*, не сцепленный с π (локализованный в другой хромосоме). Функция гена *ven* проявляется, таким образом, только в отсутствие функции π . Такую зависимость можно рассматривать как миграцию эписомоподобного фактора из одной хромосомы в другую (Guerineau e.a., 1974). Альтернативное представление сводится к тому, что в отсутствие продукта π , уменьшающего проницаемость митохондриальных мембран для олигомицина, в мембраны включается избыточное количество продукта *ven*, которое уменьшает их проницаемость для вентурицидина.

Гриффитс с соавторами сообщили о сходном случае цитоплазматического наследования множественной устойчивости к ингибиторам, которые оказывают специфическое действие на процессы транспорта в митохондриях (вентурицидину, родамину-6, триэтилтину, разобщителю 1799 и др.). Изменение устойчивости к этим ингибиторам сопровождается изменением отдельных компонентов митохондриальной мембраны. Резистентность такого рода контролирует цитоплазматический детерминант [TET1], не сцепленный с известными к настоящему времени локусами митохондриального генома. Обнаружены штаммы, сохраняющие этот детерминант при полном отсутствии митохондриальной ДНК. Тем не менее при обработке дрожжевых клеток бромистым этидием [TET1] может утрачиваться. Его утрата часто совпадает с возникновением дыхательной недостаточности. Подобная зависимость может указывать на то, что детерминант локализован в митохондриях или структурно с ними связан, хотя и не входит в состав митохондриального генома.

Присутствие [TET1] приводит к резкому повышению частоты трансмиссии митохондриальных генов зиготному потомству. Эти результаты можно объяснить, предположив, что детерминант обладает свойствами эписомы и может на определенных стадиях формирования зиготы включаться в митохондриальную ДНК. С другой стороны, возможно, что присутствие детерминанта придает специфические свойства митохондриальной оболочке, облегчающие трансмиссию митохондриального генома.

Все три перечисленных выше гена обладают свойствами цитоплазматических детерминантов и контролируют состояние митохондриальных мембран. Ши-

рокий спектр резистентности к факторам, влияющим на функцию митохондрий, является прямым указанием на участие генов τ и [TET1] в системе контроля за процессами транспорта в митохондриях. Рассмотренное выше взаимодействие признаков π и Ven отражает влияние продукта π на свойства митохондриальных мембран.

Заслуживает внимания вопрос о локализации детерминантов этого типа. Зависимость проявления τ и [TET1] от наличия или отсутствия митохондриального генома может отражать их локализацию в каких-либо митохондриальных структурах или структурах, примыкающих к митохондриям, однако было обнаружено отсутствие связи обоих детерминантов с цитоплазматической омикрон-ДНК, присутствующей в митохондриях. У штаммов, утративших признак π , омикрон-ДНК отсутствует. Возможно, что этот вид ДНК входит в состав генетической системы, контролирующей признак π , однако нет прямых доказательств такого контроля (Griffiths e.a., 1975).

Взаимодействие с ядерными генами

У дрожжей известны три типа взаимодействия ядерных генов и немитохондриальных цитоплазматических факторов. Синергическое взаимодействие отмечено в случае, когда ядерный и цитоплазматический детерминанты участвуют в регуляции одной и той же клеточной функции. Такой совместный контроль рассмотрен в разделе "Регуляция метаболизма азота".

Доминантные супер-супрессоры нонсенс-мутаций I типа Петергофских генетических линий *Saccharomyces cerevisiae* снижают проявление убивающей активности у штаммов [k]. При этом сами детерминанты сохраняются. Меняются, очевидно, лишь условия синтеза фактора K на цитоплазматических рибосомах. Взаимодействие детерминантов в этом случае осуществляется на уровне трансляции (Нестерова и др., 1975).

Третий тип взаимодействия связан с наличием ядерных генов, функция которых заключается в обеспечении сохранения и размножения цитоплазматических частиц. Так, например, рецессивная аллель гена τ способствует размножению или проявлению [psi]. Присутствие доминантной аллели того же гена вызывает быструю элиминацию этих частиц при прорастании зигот, возникающих в результате скрещиваний R x τ (Young, Cox, 1971). Размножение [k], [n] и, возможно, [s] осуществляется с помощью доминантных аллелей ядерных генов M1 и M2 (или Mak1 и Mak2), каждая из которых в отдельности способна обеспечивать стабильное присутствие этих детерминантов в клетке (Нестерова, Зехнов, 1973; Wickner, 1974b). На размножение этих детерминантов влияет также ген pet_s (Bevan e.a., 1969).

Взаимосвязь между контролирующими элементами и генами гомоталлизма не установлена, но преобладает мнение, что эти гены ответственны за синтез элементов и их ассоциацию с рецептором (Oshima, Takano, 1971).

Нуклеиновая кислота

К настоящему времени выяснена только материальная природа детерминантов антагонистической активности у сахаромикетов. У штаммов, геном которых включает детерминанты [k], [n] или [s], обнаружена двунитевая РНК, которая не содержится у других штаммов дрожжей. Перенос [k] в штаммы, которые ранее не содержали ни этих детерминантов, ни двунитевой РНК,

можно осуществить при инкубации прорастающих спор этих штаммов с постмитохондриальной фракцией клеточного содержимого штаммов k . Эта фракция содержит двунитевую РНК. Приобретение реципиентным штаммом убивающей активности сопровождается появлением в клетках реципиента двунитевой РНК (Нестерова, 1974; Нестерова и др., 1976).

Штаммы $[k]$ и $[n]$ содержат два вида этой РНК - L и M . Молекулярный вес вида L $2,5 \cdot 10^6$ дальтон. Эта РНК представляет собой непрерывный коинеарный дуплекс без петель. Молекулярный вес вида M $1,6 \cdot 10^6$ дальтон. Состав M неоднороден. Характерным признаком M является высокое содержание аденина. Штаммы $[s]$ содержат только вид L . Существует предположение, что гены Max и ret_s контролируют репликацию L , а генные продукты L ответственны за расщепление этой РНК с образованием вида M или за репродукцию M с матрицы L . Согласно этому предположению M возникает из L и непосредственно контролирует обе функции детерминанта $[k]$ (Bevan e.a., 1973; Vodkin e.a., 1974).

У вирусоподобных частиц, выделенных из штамма $[k]$, была обнаружена двунитевая РНК, однако большинство частиц содержало только L и лишь небольшая часть - оба вида (Herring, Bevan, 1974).

Элиминация

Бромистый этидий, в присутствии которого происходит элиминация митохондриальных маркеров, не вызывает элиминации других цитоплазматических маркеров. Частицы $[ure]$ и $[k]$ сохраняют свою генетическую и функциональную активность при воздействии концентраций этого соединения, вызывающих быстрое исчезновение митохондриальной ДНК (Lacroute, 1971; Alldroos e.a., 1973). Это указывает на своеобразную природу цитоплазматических частиц. Условия, влияющие на синтез РНК, - воздействие циклогексимида и акридинов, недостаток урацила или аденина - приводят к эффективной элиминации детерминантов $[k]$ и $[n]$ (Fink, Styles, 1972; Нестерова, Филатов, 1976; Наумов, 1974). Другим эффективным средством элиминации $[k]$ является инкубация при повышенной температуре (Wickner, 1974a). Этот способ применяется для удаления вирусов плесеней, которые, как и частица $[k]$, содержат двунитевую РНК (Banks e.a., 1970). По всей видимости, повышенная температура вызывает удаление вирусоподобных частиц из клеток *Candida tropicalis* (Нестерова, Соом, 1974).

Следует сделать оговорку, что понятие "элиминация" в достаточной степени условно. Оно может означать не только утрату цитоплазматических частиц, но и их неактивное состояние. Так, например, у штаммов, полученных в результате элиминации детерминантов $[k]$ циклогексимидом, был обнаружен тот же вид L двунитевой РНК, который присутствует у исходных убивающих штаммов, однако количество этой РНК было резко увеличено. Вид M этих штаммов отсутствовал. Возможно, что циклогексимид блокирует расщепление L на молекулы M , в результате чего возникают штаммы, содержащие большое количество L .

S u m m a r y

The properties of known yeast cytoplasmic genetic determinants of non-mitochondrial origin are reviewed.

The mechanism of expression, mode of interaction with nuclear genes and methods of elimination of these determinants are being discussed.

У к а з а т е л ь л и т е р а т у р ы

- Н а у м о в Г.И. Сравнительная генетика дрожжей. XIY. Анализ винных штаммов *Saccharomycetes*, нейтральных к штамму-убийце типа k_2 . - "Генетика", 1974, т.10, № 1, с.130-136.
- Н а у м о в Г.И., Н а у м о в а Т.И. Сравнительная генетика дрожжей. XIII. Сравнительное изучение сахаромикетов-убийц из различных коллекций. - "Генетика", 1973, т.9, № 11, с.140-147.
- Н а у м о в Г.И., Т о л с т о р у к о в И.И. Сравнительная генетика дрожжей. X. Реидентификация мутаторов типов спаривания у сахаромикетов. - "Генетика", 1973, т.9, № 1, с.82-91.
- Н а у м о в Г.И., Т ю р и н а Л.В., Б у р ь я н Н.И. и др. Виноделие - экологическая ниша сахаромикетов-убийц типа k_2 . - "Науч.докл. высш.школы. Биол.науки", 1973, № 7, с.103-107.
- Н а у м о в а Т.И., Н а у м о в Г.И. Сравнительная генетика дрожжей. XII. Изучение антагонистических отношений у дрожжей рода *Saccharomycetes*. - "Генетика", 1973, т.9, № 4, с.85-91.
- Н е с т е р о в а Г.Ф. Инфекция прорастающих спор *Saccharomycetes cerevisiae* цитоплазматическим фактором "киллер". - "Генетика", 1974, т.10, № 6, с.78-83.
- Н е с т е р о в а Г.Ф., З е х н о в А.М. О генетическом контроле признака "киллер" у сахаромикетов. - "Генетика", 1973, т.9, № 9, с.171-174.
- Н е с т е р о в а Г.Ф., З е х н о в А.М., И н г е - В е ч т о м о в С.Г. Доминантные нонсенс-супрессоры, подавляющие антагонистическую активность дрожжей *Saccharomycetes cerevisiae*. - "Генетика", 1975, т. 11, № 8.
- Н е с т е р о в а Г.Ф., С о о м Я.О. Метод определения антагонизма между различными штаммами дрожжей. - "Прикл.биохим. и микробиол.", 1973, т.9, № 3, с.341-348.
- Н е с т е р о в а Г.Ф., С о о м Я.О. Изменение наследственных свойств *Candida tropicalis* под влиянием вирусоносительства. - "Генетика", 1974, т.10, № 10, с.117.
- Н е с т е р о в а Г.Ф., С о о м Я.О., П е р е в о щ и к о в А.П. Двунитевая РНК гомоталличных сахаромикетов с различными цитоплазматическими детерминантами антагонистической активности. - "Докл.АН СССР", 1976, т.226, № 4, с.951-954.
- Н е с т е р о в а Г.Ф., Ф и л а т о в А.А. Генетический контроль устойчивости *Saccharomycetes cerevisiae* к действию фактора K. - "Генетика", 1976, т.12, № 3, с. III-III6.
- Т р е т ь я к о в а В.П., Г р а д о в а Н.Б., Р у б а н Е.Л. и др. Влияние органических кислот на рост дрожжей *Candida tropicalis* и *Candida guilliermondii* на средах с углеводородами. - "Прикл.биохим. и микробиол.", 1971, т.7, № 5, с.521-525.
- A l - A i d r o o s K., B u s s e y H., S o m e r s J.M. Retention of cytoplasmic killer determinants in yeast cells after removal mitochondrial DNA by ethidium bromide. - "Molec. Gen. Genetics", 1973, vol.122, p.323-330.
- A r n a u d A., V e z i n h e t F., G a l z y P. Caracteristiques d'un mutant homothallique de *Saccharomycetes cerevisiae* Hansen. - "Can. J.Microbiol.", 1971, vol.17, N 3, p.425-428.

- anks G.T., Buck K.W., Chain E.B. e.a. Antiviral activity of double-stranded RNA from a virus isolated from *Aspergillus foetidus*. - "Nature", 1970, vol.227, p.505-507.
- Berry E.A., Bevan E.A. A new species of double-stranded RNA from yeast. - "Nature", 1972, vol.239, p.279-280.
- Bevan E.A., Somers J.M. Somatic segregation of the killer(k) and neutral (n) cytoplasmic genetic determinants in yeast. - "Genet. Res.", 1969, vol.14, p.71-77.
- Bevan E.A., Somers J.M., Theivendirajah K. Genes controlling the expression of the killer character in yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). - "Proc.11th Int. Bot. Congr.", 1969, Abst., p.14.
- Bevan E.A., Herring A.J., Mitchell D.J. Preliminary characterization of two species of dsRNA in yeast and their relationship to the "killer" character. - "Nature", 1973, vol.245, p.81-83.
- Bruenn J., Jacobson K.B. New species of tyrosine tRNA in nonsense supressor strains of yeast. - "Biochem. Biophys. Acta", 1972, vol.287, p.68.
- Busssey H. Effects of yeast killer factor on sensitive cells. - "Nature New Biol.", 1972, vol.235, p.73-75.
- Busssey H., Sherman D. Yeast killer factor: ATP leakage and coordinate inhibition of macromolecular synthesis in sensitive cells. - "Biophys. Biochem. Acta", 1973, vol.298, p.868-875.
- Cox B.S. Ψ , a cytoplasmic suppressor of super-suppressor in yeast. - "Heredity", 1965, vol.20, p.502-521.
- Cox B.S. A recessive lethal super-suppressor mutation in yeast and other phenomena. - "Heredity", 1971, vol.26, p.211-232.
- Crillien R., Lacroute F. Ureidosuccinic acid uptake in yeast and some aspects of its regulation. - "J. Bacteriol.", 1972, vol.109, N 1, p.203-208.
- Crillien R., Aigle M., Lacroute F. Yeast mutants pleiotropically impaired the regulation of two glutamindehydrogenases. Biochem. - "Biophys. Res. Commun.", 1973, vol.53, N 2, p.367-372.
- Link G., Styles C.A. Curing of a killer factor in *Saccharomyces cerevisiae*. - "Proc.Nat.Acad.Sci. US ", 1972, vol.69, p.2846-2849.
- Green M.M. Controlling element mediated transpositions of the white gene in *Drosophila melanogaster*. - "Genetics", 1969, vol.61, p.429-441.
- Griffiths D.E., Lancashire W.E., Zanders E.D. Evidence for an extrachromosomal element involved in mitochondrial function: a mitochondrial episome? - "FEBS Letters", 1975, vol.53, N 2, p.126-130.
- Guerineau M., Slonimski P.P., Avner P.R. Circular cytoplasmic DNA: a yeast episome? - "Biochem. Biophys. Res. Commun.", 1974, vol.61, p.462-469.
- Hawthorne D.C., Mortimer R.K. Super-suppressors in yeast. - "Genetics", 1963, vol.48, p.618-620.
- Hawthorne D.C. Identification of nonsense codons in yeast. - "J. Molec. Biol.", 1969, vol.43, p.71-75.
- Howell N., Malloy P.L., Linnane A.W. e.a. Biogenesis of mitochondria 34. The synergistic interaction of nuclear and mito-

- chondrial mutations to produce resistance to high levels of mikamycin in *Saccharomyces cerevisiae*. - "Molec. Gen. Genetics", 1974, vol.128, N 1, p.43-54.
- Ireland R., Sarachek A. A unique minute-rough colonial variant of *Candida albicans*. - "Mycopath. et Mycol. appl.", 1968, vol.35, Fasc.3-4, p.346-360.
- Ireland R., Sarachek A. Reversion of the MR variant of *Candida albicans*. - "Canad. J. Microbiol.", 1969, vol.15, N 9, p.1051-1054.
- Lacroute F. Non-mendelian mutation allowing ureidosuccinic acid uptake in yeast. - "J. Bacteriol.", 1971, vol.106, N 2, p.519-522.
- Linnane A.W., Bunn C.L., Howell N. e.a. The phenomenology of cytoplasmic genetics in yeast: a proposal for an autonomy of mitochondrial membranes and the determination of nucleo-cytoplasmic genetic interactions. - In: Pollak J.K., Lee J.W. (ed.) The biochemistry of gene expression in higher organisms. Dordrecht - Boston, 1973, p.425-442.
- McClintock B. Controlling elements and the gene. Cold Spring Harbor Symp. - "Quant. Biol.", 1956, vol.21, p.197-216.
- Oshima Y., Takanashi I. Mating types in *Saccharomyces*: their convertibility and homothallism. - "Genetics", 1971, vol.67, p.327-335.
- Oshima Y., Takanashi I. Genetic controlling system for homothallism and a novel method for breeding triploid cells in *Saccharomyces*. Proc. IV IFS: Ferment. Technol. Today, 1972, p.847-852.
- Somers J.M. Isolation of suppressive sensitive mutants from killer and neutral strains of *Saccharomyces cerevisiae*. - "Genetics", 1973, vol.74, p.571-579.
- Somers J.M., Bevan E.A. The inheritance of the killer character in yeast. - "Genet. Res.", 1969, vol.13, p.71-83.
- Vodkin M., Katterman A., Fink G. Yeast killer mutants with altered double-stranded ribonucleic acid. - "J. Bacteriol.", 1974, vol.117, p.681-687.
- Wickner R.B. "Killer character" of *Saccharomyces cerevisiae*: Curing by growth at elevated temperatures. - "J. Bacteriol.", 1974, vol.117, p.1356-1357.
- Wickner R.B. Chromosomal and nonchromosomal mutations affecting the "killer" character of *Saccharomyces cerevisiae*. - "Genetics", 1974, vol.76, p.423-432.
- Woods D.R., Bevan E.A. Studies on the nature of the killer factor produced by *Saccharomyces cerevisiae*. - "J. Gen. Microbiol.", 1968, vol.51, p.115-126.
- Woods D.R., Ross I.W., Hendry D.A. A new killer factor produced by a killer/sensitive yeast strain. - "J. Gen. Microbiol.", 1974, vol.81, p.285-289.
- Young C.S., Cox B.S. Extrachromosomal elements in a super-suppressor system of yeast. I. A nuclear gene controlling the inheritance of the extrachromosomal elements. - "Heredity", 1971, vol.26, p.413-422.
- Young C.S., Cox B.S. Extrachromosomal elements in a super-suppression system of yeast. II. Relations with other extrachromosomal elements. - "Heredity", 1972, vol.28, p.189-199.